

CD4⁺T淋巴细胞亚群与系统性红斑狼疮关系的研究进展

孟丽君^{1*}, 孙丽华^{1*}, 宋 芹^{2#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月17日

摘要

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种风湿免疫科常见的自身免疫性疾病, 发病机制复杂, 目前尚未阐明, 近年来的一些研究进展让我们对该疾病的发病机制有了深入认识。其中, T淋巴细胞已被证实在介导免疫相关性疾病中发挥重要作用, 而CD4⁺T淋巴细胞在系统性红斑狼疮的发生和发展阶段扮演着重要角色。本文综述了CD4⁺T细胞与SLE之间关系的研究进展, 对提高SLE早期诊断能力及有效治疗提供依据, 有助于寻找SLE新的生物标志物及治疗靶点。

关键词

系统性红斑狼疮, CD4⁺T淋巴细胞, 细胞因子, 治疗靶点, 生物标志物

Research Progress of CD4⁺T Lymphocyte Subsets in Relation to Systemic Lupus Erythematosus

Lijun Meng^{1*}, Lihua Sun^{1*}, Qin Song^{2#}

¹Jining Medical University, Jining Shandong

²Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 17th, 2022

*共为第一作者, 对本篇文章贡献度相同。

#通讯作者。

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease in rheumatology. The pathogenesis of the disease is complex and has not yet been elucidated, but recent advances in research have provided insight into the pathogenesis of the disease. Among these, T lymphocytes have been shown to play an important role in mediating immune-related diseases, and CD4⁺T lymphocytes play an important role in the development and progression of SLE. This paper reviews the progress of research on the relationship between CD4⁺T cells and SLE, which will provide a basis for improving the early diagnosis and effective treatment of SLE, and help to identify new therapeutic targets and biomarkers for SLE.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, CD4⁺T Lymphocytes, Cytokines, Therapeutic Targets, Biomarkers

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫介导的多系统疾病,多以慢性起病,临床表现多样,易累及重要脏器。目前 SLE 的致病机理尚未完全阐明,遗传、感染、药物、环境等危险因素在其异常免疫应答中起着重要作用。许多免疫细胞参与 SLE 的发生与发展,包括淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞等。SLE 免疫系统活化主要是以 B、T 淋巴细胞的过度反应及对自身抗原的免疫耐受性降低为特征[1]。

T 淋巴细胞在促进机体的免疫应答中起着重要作用,可刺激局部组织炎症发生,也可辅助 B 淋巴细胞释放大量的细胞因子,并与靶细胞直接接触来活化抗原。已有研究表明, SLE 患者的 T 淋巴细胞会产生异常的细胞因子,出现细胞信号传导异常,导致 T 淋巴细胞异常分化,进一步刺激 B 淋巴细胞过度激活,诱导疾病发生[2]。同时, T、B 淋巴细胞的过度活跃及自身反应性免疫球蛋白的产生又可刺激大量自身抗体的产生,形成致病性的抗原抗体免疫复合物,参与到 SLE 的发生发展过程中[3]。其中, CD4⁺T 淋巴细胞作为 SLE 发病机制的关键因素,通过调节其不同免疫功能的细胞亚型,共同维持机体免疫平衡状态,在 SLE 的进展中起着不可或缺的作用[4]。本文主要对 CD4⁺T 淋巴细胞在 SLE 的发病机制最新研究进展予以综述,为 SLE 的诊断、防治及预后提供资料。

2. CD4⁺T 淋巴细胞及其相关细胞因子简介

CD4⁺T 淋巴细胞被称为辅助性 T 细胞,具有协助体液免疫和细胞免疫的功能。CD4⁺T 细胞根据免疫学特征,在转录调节因子如 T-bet、GATA-3、ROR γ t 等诱导下,分化为 Th1、Th2、Th17、Treg 等亚型[5]。Th1/Th2 细胞与 Th17/Treg 细胞失衡被认为是 SLE 发病机制的基础。其中, Th1 细胞能够分泌干扰素- γ (IFN- γ)等细胞因子,介导细胞免疫应答,参与迟发型超敏反应等; Th2 细胞能够合成肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL)-4、IL-5 等细胞因子,增强了机体对细胞外细菌、寄生虫和过敏原的体液免疫应答;

Th17 细胞能够产生 IL-17a、IL-21、IL-22 等细胞因子, 可以保护机体免受细胞外微生物侵袭, 还可以促进 B 淋巴细胞反应和组织中异位淋巴滤泡的形成[6]。越来越多的研究表明, CD4⁺T 淋巴细胞亚群的表达在 SLE 患者中存在差异。Muhammad 等[7]人研究发现 SLE 患者外周血中大部分 Th1、Th2、Th17 相关性细胞因子水平均呈上升趋势, 提示细胞因子在调节免疫应答中起着至关重要的作用, 这将有助于今后的疾病监测和未来治疗发展。

3. CD4⁺T 细胞亚群与系统性红斑狼疮

SLE 是一种由基因与环境发生交互作用导致自身免疫功能受损所致的自身免疫性疾病。近年来, CD4⁺T 淋巴细胞及其分泌的多种细胞因子在 SLE 的发生、发展中起着关键的作用。现将其各亚群在该病机制中的作用进行综述。

3.1. Th1 细胞

Th1 细胞主要介导细胞免疫, 在主转录因子 T-bet 调节下, 诱导 IFN- γ 的产生。众多研究发现, Th1 细胞可以通过产生 TNF、IFN 或抑制 Th17 细胞反应直接促进组织损伤, 在 SLE 的免疫调控和疾病发展中发挥重要作用。

Agnieszka 等[8]研究发现, SLE 患者血清中 IFN- γ 水平高于健康对照组, 提示 IFN- γ 在 SLE 的发生中起着不容忽视的作用, 可用于 SLE 的靶向治疗。也有研究表明, SLE 患者血清中 IFN- γ 水平与 SLE 疾病活动性有相关性, 需要进一步研究。一些研究发现, Th1 细胞介导的免疫应答会导致机体组织损伤, 在 Mesquita 等[9]人对狼疮性肾炎(LN)的免疫病理学研究发现, Th1 细胞在肾小球病变中存在侵袭活动, 在 IV 型的 LN 病人中尤为明显, 他们还发现在活动性 LN 过程中, Th1 细胞可以由外周血液向肾组织转移, 然后再向尿中迁移, 提示尿中 T 淋巴细胞的检测可以帮助识别活动和非活动 LN, 并监控肾脏受累情况, 这表明 Th1 细胞在 LN 的发生机制中起着关键的作用, 从而可以用来评价 SLE 疾病活动性。

因此, Th1 细胞作为一种可靠的预测性生物标志物, 在 SLE 疾病诊断中提供了依据, 同时促进分子靶向治疗研究进展, 进一步改进目前针对 Th1 细胞的治疗方法。

3.2. Th2 细胞

Th2 细胞在体液免疫中发挥重要作用, 主要通过激活 B 细胞产生免疫球蛋白 E(IgE)并在树突状细胞(DCs)诱导下, 分泌 IL-4、IL-6、IL-10 和 IL-13 等细胞因子, GATA3 和 STAT6 是人和小鼠幼稚 CD4⁺T 细胞向 Th2 分化的重要转录因子, 参与了多种自身免疫性疾病的发生[10]。

在 SLE 患者中, Th2 细胞分泌的细胞因子, 会导致 B 细胞过度活跃, 引发细胞炎症反应, 产生多种自身抗体, 参与 SLE 的发生发展。郝慧琴等[11]人对 100 例 SLE 患者外周血 Th1、Th2 细胞及分泌细胞因子水平进行检测, 研究发现 SLE 患者组血清 IL-4、IL-6 及 IL-10 水平显著高于健康对照组, 表明了由 Th2 细胞分泌的细胞因子可能在 SLE 发病中占据优势, 影响 Th1/Th2 细胞平衡, 参与疾病发生。IL-13 作为 Th2 细胞分泌的细胞因子之一, 可刺激 B 细胞增殖和分化, 诱导抗体产生, 通过抑制 p53 干扰 CD4⁺T 细胞的凋亡途径, 一些研究发现, IL-13 的过度表达与 SLE 的发病机制有关。Rong Wang 等[12]人研究发现, SLE 患者的血浆和血清中 IL-13 水平明显升高, 基因型 IL-13 rs20541 CT/TT 可能是 SLE 的危险因素, 与 IL-13 高表达有关, 提示 IL-13 对于 SLE 诊断具有一定预示作用, 可作为 SLE 治疗靶点, 仍需要进一步的研究。

有研究表明, Th2 细胞在某些促炎细胞因子作用下, 可增强免疫反应中的组织损伤, 介导疾病发生, 如 IL-25、IL-33 等。已有研究显示, Th2 细胞参与了狼疮性肾炎(LN)的发生和发展, 浸润肾脏间质区,

诱导肾小球纤维化和硬化,在LN发病机制中发挥重要作用。IL-25属于IL-17家族的细胞因子,在Selvaraja Malarvili等[13]研究中LN患者组IL-25显著高于无LN的SLE组,且与IL-9、IL-10(Th2细胞分泌)、疾病严重程度评分SLEDAI均呈正相关。因此,Th2细胞作为预测SLE潜在生物学标志物,可能参与SLE的发病机制。

3.3. Th17 细胞

Th17细胞作为一种新的效应T细胞亚群,是幼稚T细胞在特异性抗原提呈细胞(APCs)与特定细胞因子(IL-6、IL-21、TGF- β)作用下诱导分化而来,分泌IL-17、IL-6及TNF- α 等细胞因子,维甲酸相关孤儿核受体 γt (ROR γt)是其关键转录因子。近些年研究发现,环境刺激、肠道菌群紊乱、各种促炎细胞因子是Th17细胞介导自身免疫性疾病产生的主要致病因素[14]。

Th17参与SLE的发生、发展,引起了有关学者的广泛关注。一项纳入39例新发SLE患者的研究发现,与33名健康人群对比,SLE患者外周血Th17细胞频率和血浆IL-17a水平均显著增加,IL-17a又与SLEDAI评分呈正相关,但是Treg细胞并没有伴随Th17细胞的增加而减少,提示Th17细胞主要通过IL-17a参与免疫炎症反应,使Th17/Treg细胞出现免疫失衡,诱导狼疮发生,而Th17与Treg的关系在不同的发病阶段可能不同,同时IL-17a有助于新发SLE患者病情活动性的监测[15]。据报道,Th17细胞的分化依赖于各种促炎细胞因子,如IL-6、IL-21、IL-23等,与SLE发生密切相关。Tang等[16]人研究发现SLE患者血清中IL-6、IL-17水平显著升高,SLEDAI评分与血清IL-6、IL-17水平呈正相关,提示Th17与促炎细胞因子参与到了SLE发病机制中,且与临床表现和疾病严重程度相关联。Sippld等[17]人发现狼疮性关节炎患者滑液(SLE-SF)中IL-17a和IL-6均高表达,同时SLE-SF中存在丰富的CCR6⁺CD4⁺T细胞亚群(CCR6⁺是Th17细胞的一种趋化因子受体),揭示Th17细胞在狼疮性关节炎中存在致病作用,所以通过阻断IL-17a的产生可能有效改善临床症状。IL-21在Th17细胞分化中也起着重要作用,杜娜等[18]人对186例SLE患者进行流式细胞学测定,测得外周血Th17细胞比例增加,与血清中IL-21的高表达呈正相关,血清IL-21水平升高表明IL-21具有促炎作用,IL-21通过促使Th17细胞反应扩增效应T细胞,加重SLE病情进展。IL-23可由多种组织及细胞产生,包括树突状细胞、巨噬细胞、B细胞、T细胞等,参与Th17细胞的扩增,近年来有研究发现IL-23/Th17轴是在SLE的发展中起着关键作用,活动期SLE患者血清中IL-23水平高于非活动期,高水平的IL-23被证明与SLE临床表现有关,包括肾脏、皮肤、血液受累等[19]。

许多研究学者还发现SLE患者T细胞的代谢异常与Th17细胞分化密切相关,如糖酵解、脂质合成、谷氨酰胺溶解、高激活的mTOR等[20]。综上,Th17细胞对SLE的诊断灵敏度高、特异性高,还需要进一步深入研究,有助于以后疾病的早期检测,针对Th17细胞靶向治疗可能是预防或减轻SLE进展的可行策略。

3.4. Th22 细胞

Th22细胞是一个独立于Th1、Th2、Th17等细胞的T细胞亚群,作为新型T辅助细胞谱系,能够分泌IL-22、IL-13、TNF- α 等细胞因子,SLE与其体内Th22细胞水平密切相关。

IL-22是Th22最主要的功能细胞因子,它对机体发挥保护性或致病性作用的机制至今尚有争论,可能与疾病特定的微环境及作用的靶细胞发生改变有关[21]。梁华等[22]人对符合标准的46例SLE患者外周血进行检测,研究发现SLE患者外周血中Th22细胞、IL-22的表达均下降,且活动期SLE患者Th22细胞比例下降更为明显,可能与上游通路调控关键转录因子AhR有关,影响Th22细胞分化,参与免疫炎症反应,提示Th22细胞对SLE的发生、发展起着重要的作用,可通过改变Th22细胞的上游或下游通

路来维持机体免疫应答。以上表明 Th22 细胞水平降低会对机体产生致病作用。而另外的一些研究发现, Th22 细胞水平降低会对机体产生保护作用。Ye Zhuang 等[23]人研究发现在 SLE 患者中, 血浆 IL-22 水平升高与 Th22 细胞呈正相关, 且 Th22 细胞的数量与 SLE 疾病活动呈正相关。Yang Ji 等[24]人建立狼疮易感小鼠模型, 对其脾脏中表型为 CD4 + IL-22 + Th22 的淋巴细胞进行培养, 并利用流式细胞术检测, 发现在 TNF- α 和 mTOR 的作用下, 小鼠 B 淋巴细胞发生活化, 诱导 Th22 细胞分化, 促进 IL-22 的产生, 同时抑制 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞的早期分化, 延缓狼疮的进展, 发挥免疫抑制作用。Zhong 等[25]对 67 例新诊断 SLE 患者血液中的 CCR6⁺Th 细胞亚群检测, 发现在合并有皮肤或肾损害的患者中, CCR6⁺Th22 细胞以及血浆 IL-22 水平均升高, 且 Th22 细胞与 IL-22 血浆浓度呈正相关性, CCR6⁺Th22 细胞可能参与了新发 SLE 患者皮肤或肾脏损害的发病机制。

关于 Th22 细胞及 IL-22 表达水平差异在 SLE 患者中的临床意义仍存在争议, 可能与分泌 IL-22 的细胞多种来源有关, 也可能与其不同的调控机制有关, 所以研究 Th22 细胞分化过程、T 细胞受体信号通路以及这些过程中的中枢基因, 有助于阐明 SLE 的发生和进展, 更好的寻找新的治疗靶点。

3.5. Tregs

调节性 T 细胞(Tregs)又被称为特雷格细胞, 由胸腺的 CD4⁺T 细胞分化而来, 并向外释放抑制性因子如 IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)等, Foxp3 是 Treg 细胞生长发育和发挥功能的主要调节因子, 其表达水平改变影响 Treg 细胞的稳定性。Tregs 具有维持机体免疫耐受、抑制炎症反应的作用, 并在 SLE 发生的过程中起关键作用[26]。

Li 等[27]人通过流式细胞学测定, 对 48 例 SLE 患者外周血 Treg 细胞检测, 发现在细胞因子刺激作用下, 细胞凋亡基因表达发生改变, 促使 Treg 细胞凋亡, 显著减弱 Tregs 的免疫抑制作用, 表明 Tregs 细胞凋亡率的显著增加可能是 Treg/Th17 细胞失衡的原因, 且 SLE 病情活动性的指标与 Treg 的凋亡率之间存在相关性, 提示通过调控异常的 Tregs 凋亡是恢复 SLE 患者免疫反应稳态的一种新的治疗手段。有研究发现, SLE 患者血清中高表达的自身免疫性球蛋白 E (IgE)与 Fc ϵ RI 受体结合后, 激活嗜碱性粒细胞和浆细胞样树突状细胞(PDCs), 释放大量的炎性因子, 参与 SLE 发病机理[28]。在 Palomares 等[29]人的研究中, 抗 IgE 治疗可恢复 PDCs 体外诱导 Tregs 的能力, 增加 Tregs 的数量, 这表明抗 IgE 治疗在 Treg 细胞参与的自身免疫性疾病中存在着潜在作用。有研究表明, 通过低剂量的 IL-2 治疗可引起 SLE 患者外周血中 Tregs 增殖, 直接抑制 B 细胞、TFH 细胞和 Th17 细胞, 维持 Treg 细胞的免疫耐受, 且通过 IL-2 靶向诱导 Tregs 的疗法已广泛应用于治疗多种人体免疫系统疾病[30]。最近一项报道发现, Tregs 功能异常表型可能与 LN 的病情活动及肾损害有关, 可作为 LN 治疗的潜在靶点, 还需要进一步研究[31]。

以上表明, Treg 细胞可作为 SLE 一种疾病标志物, 与病情活动有关, 利于疾病诊断, 同时也可作为一个新的治疗靶点。开发以 Treg 细胞导向疗法作为新的 SLE 治疗策略, 可能是达到长期缓解甚至治愈的最终途径。

4. 展望

综上所述, 随着人们对 CD4⁺T 细胞亚群的研究不断深入, 不同结构与功能的免疫细胞及其因子被人类所发现, 成为当今研究的热点。CD4⁺T 细胞各亚群相互调节, 在维持机体的稳定状态和免疫系统的平衡中发挥了重要作用, 可以作为 SLE 理想的生物标志物, 在疾病诊断、控制和评估疾病的活动性方面有很大的价值, 对疾病治疗起到积极作用。Th1/Th2 细胞与 Treg/Th17 细胞失衡是影响机体免疫功能的关键, 虽然对 T 淋巴细胞亚群的研究已经有了一定的进展, 但是还需要更多的探索。因此, 需更多地了解淋巴细胞的分布及功能, 针对细胞因子的个性化治疗改善免疫反应的平衡, 对系统性红斑狼疮的免疫治疗及

临床用药拓宽更多路径, 落实到临床实践中去。

参考文献

- [1] Marianthi, K. and Lee, C.C. (2020) Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, **172**, ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC202006020>
- [2] Katsuyama, T., Tsokos, G.C. and Moulton, V.R. (2018) Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01088>
- [3] 李子龙, 张芸娇. 系统性红斑狼疮的免疫学研究进展[J]. 中国当代医药, 2022, 29(21): 27-30.
- [4] Paredes, J.L., Fernandez, R.R. and Niewold, T.B. (2021) T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **47**, 379-393. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.04.005>
- [5] Bhalchandra, M. (2020) Co-Expression of Master Transcription Factors Determines CD4+ T Cell Plasticity and Functions in Auto-Inflammatory Diseases. *Immunology Letters*, **222**, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.03.007>
- [6] Chatzileontiadou Demetra, S.M., Sloane, H., Nguyen, A.T., et al. (2020) The Many Faces of CD4+ T Cells: Immunological and Structural Characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 73. <https://doi.org/10.3390/ijms22010073>
- [7] Muhammad, Y.F., Wong, K.K. and Mohd, R.N. (2020) Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity*, **53**, 8-20. <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1693545>
- [8] Paradowska, G.A., Wajda, A., Stypinska, B., et al. (2020) Variety of Endosomal TLRs and Interferons (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) Expression Profiles in Patients with SLE, SSc and MCTD. *Clinical and Experimental Immunology*, **204**, 49-63. <https://doi.org/10.1111/cei.13566>
- [9] Mesquita, D., Kirsztajn, G.M., Franco, M.F., et al. (2018) CD4+ T Helper Cells and Regulatory T Cells in Active Lupus Nephritis: An Imbalance towards a Predominant Th1 Response? *Clinical and Experimental Immunology*, **191**, 50-59. <https://doi.org/10.1111/cei.13050>
- [10] Sunil, K., Yideul, J., Muhammad, U.A., et al. (2019) Dendritic Cell-Mediated Th2 Immunity and Immune Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2159. <https://doi.org/10.3390/ijms20092159>
- [11] 郝慧琴, 张少然, 李小峰, 等. Th1 及 Th2 型细胞因子与系统性红斑狼疮的相关研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(1): 7-9.
- [12] Wang, R., Lu, Y.-L., Huang, H.-T., et al. (2018) Association of Interleukin 13 Gene Polymorphisms and Plasma IL 13 Level with Risk of Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*, **104**, 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.034>
- [13] Selvaraja, M., Abdullah, M., Arip, M., et al. (2019) Elevated Interleukin-25 and Its Association to Th2 Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus with Lupus Nephritis. *PLOS ONE*, **14**, e0224707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224707>
- [14] Yasuda, K., Takeuchi, Y. and Hirota, K. (2019) The Pathogenicity of Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 283-297. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8>
- [15] Chen, M., Chen, X.Q. and Wan, Q.Q. (2018) Altered Frequency of Th17 and Treg Cells in New-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *European Journal of Clinical Investigation*, **48**, e13012. <https://doi.org/10.1111/cei.13012>
- [16] Tang, Y.M., Tao, H., Gong, Y.J., et al. (2019) Changes of Serum IL-6, IL-17, and Complements in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, **39**, 410-415. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0169>
- [17] Sippl, N., Faustini, F., Rönnelid, J., et al. (2021) Arthritis in Systemic Lupus Erythematosus Is Characterized by Local IL-17A and IL-6 Expression in Synovial Fluid. *Clinical and Experimental Immunology*, **205**, 44-52. <https://doi.org/10.1111/cei.13585>
- [18] 杜娜, 冯林, 王黎醒. 系统性红斑狼疮患者外周血 Th17 细胞和 IL-21 水平及临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(2): 158-160.
- [19] Larosa, M., Zen, M., Gatto, M., et al. (2019) IL-12 and IL-23/Th17 Axis in Systemic Lupus Erythematosus. *Experimental Biology and Medicine*, **244**, 42-51. <https://doi.org/10.1177/1535370218824547>
- [20] Shan, J., Jin, H. and Xu, Y. (2020) T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1027. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01027>
- [21] Azizi, G., Simhag, A., El Roubi Nadia, M.M., et al. (2015) Th22 Cells Contribution in Immunopathogenesis of Rheumatic Diseases. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, **14**, 246-254.
- [22] 梁华, 邱明亮, 李晓芳, 等. Th22 细胞在系统性红斑狼疮免疫炎症反应中的作用机制研究[J]. 国际检验医学杂志

- 志, 2019, 40(12): 1431-1434+1438.
- [23] Ye, Z., Zhao, L., Gao, Q., Jiang, Y.F., Jiang, Z.Y. and Chu, C.Q. (2020) Analysis of IL-22 and Th22 Cells by Flow Cytometry in Systemic Lupus Erythematosus. *Methods in Molecular Biology*, Clifton, NJ, 2108.
- [24] Yang, J., Yang, X., Wang, L.M., *et al.* (2020) B Cells Control Lupus Autoimmunity by Inhibiting Th17 and Promoting Th22 Cells. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2362-y>
- [25] Zhong, W., Jiang, Y., Ma, H., *et al.* (2017) Elevated Levels of CCR6+ T Helper 22 Cells Correlate with Skin and Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12962. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13344-w>
- [26] Hanaoka, H., Nishimoto, T., Okazaki, Y., *et al.* (2020) A Unique Thymus-Derived Regulatory T Cell Subset Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02183-2>
- [27] Li, M.F., Luo, L., Wu, Y., *et al.* (2022) Elevated Apoptosis and Abnormal Apoptosis Signaling of Regulatory T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **31**, 1441-1455. <https://doi.org/10.1177/09612033221119455>
- [28] Yasmine, L. and Nicolas, C. (2020) IgE in the Pathogenesis of SLE: From Pathogenic Role to Therapeutic Target. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, **9**, Article No. 69. <https://doi.org/10.3390/antib9040069>
- [29] Palomares, O., Elewaut, D., Irving, P.M., *et al.* (2022) Regulatory T Cells and Immunoglobulin E: A New Therapeutic Link for Autoimmunity? *Allergy*, **77**, 3293-3308. <https://doi.org/10.1111/all.15449>
- [30] Kolios, A.G.A., Tsokos, G.C. and Klatzmann, D. (2021) Interleukin-2 and Regulatory T Cells in Rheumatic Diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*, **17**, 749-766. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00707-x>
- [31] Li, Y.X., Tang, D.E., Yin, L.H., *et al.* (2022) New Insights for Regulatory T Cell in Lupus Nephritis. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 103134. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103134>